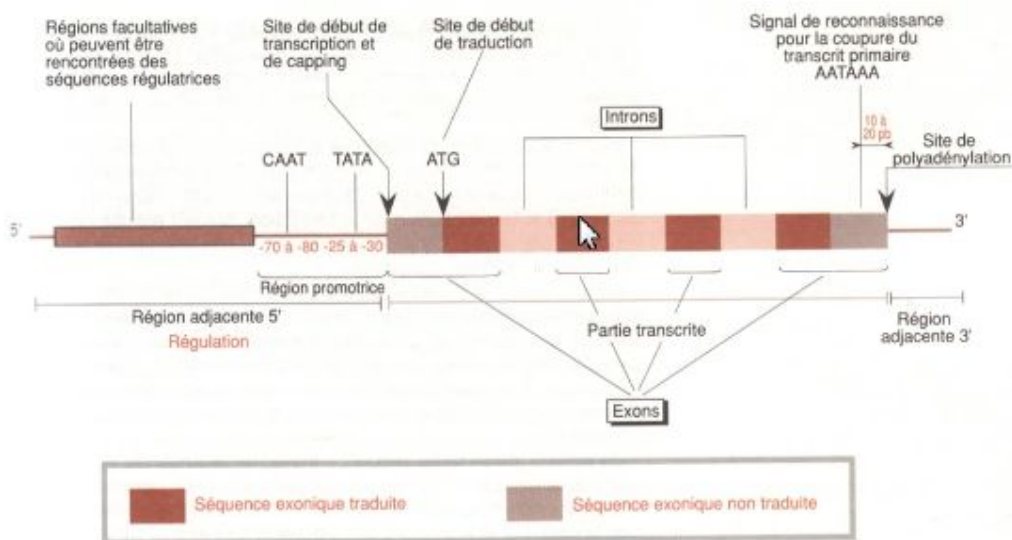


BIOLOGIE

RÉGULATION DE LA TRANSCRIPTION : LES RECEPTEURS NUCLEAIRES

I) La transcription : rappels

A) Organisation d'un promoteur



Le promoteur permet la transcription d'un gène en :

- permettant l'assemblage de complexe d'initiation de la transcription (CIT)
- recrutant les facteurs de transcription qui vont réguler l'activité du CIT

Enhancer : séquence d'ADN qui participe à augmenter l'activité transcriptionnelle.

Silencer : séquence d'ADN qui participe à réduire l'AT

B) Complexe d'initiation de la transcription

Le recrutement de ce complexe se produit grâce à la **boîte TATA**, qui se situe dans les 50 premiers nucléotides. Une **unique** protéine reconnaît la boîte TATA et commence l'assemblage. Sans CIT, l'ARN polymérase ne peut pas se positionner. **L'ARN polymérase est activé par phosphorylation.**

La plupart des gènes ont en amont la TATA box. **Pas de spécificité.**

Tous les CIT sont potentiellement capable de se lier à l'ADN et d'activer la transcription. Cela dépend de l'ouverture de la chromatine.

Différenciation d'une cellule : expression spécifique d'un panel de gènes.

Dans une cellule, **tous les gènes** sont potentiellement exprimés en très faible quantité.

C) Régulation de la transcription

Pour qu'un facteur initiateur de la transcription puisse se fixer sur l'ADN, celui-ci doit être ouvert, c'est-à-dire que la chromatine doit être défaire. Le recrutement des facteurs de transcription se fait grâce aux sites de liaison portés par l'ADN : les séquences **CIS** de l'ADN sont reconnues par les séquences **TRANS** des protéines.

Attention ! Ce n'est pas le promoteur qui active le CIT !

Un **facteur de transcription** est une protéine ou un complexe de protéine qui se lie à l'ADN et module l'activité du CIT en l'activant (+/-), l'inhibant ou restant silencieux.

Un **co-régulateur** se lie au facteur de transcription et régule l'activité du CIT.

D) Accessibilité de l'ADN

L'ADN est un **nucléofilament**, ou fibre nucléosomique de 30 nm qui encercle un noyau de 8 histones (environ 150 paires de bases).

Il existe une **compaction possible** de l'ADN autour de ce nucléosome, ce qui présente un obstacle à la transcription des gènes.

Certaines protéines sont capables de courber l'ADN, permettant le rapprochement de séquences très éloignées.

E) Structure générale d'un facteur de transcription

- 1) Domaine de **liaison** à l'ADN (séquence TRANS)
- 2) Domaine d'**interaction avec le CIT**, activateur ou inhibiteur
- 3) Domaine de **régulation** (dimérisation, liaison d'un ligand, interaction avec FT, phosphorylation, clivage...)

Les facteurs de transcription permettent l'**adaptation à l'environnement** hormonale, métabolique ou inflammation.

II) La famille des récepteurs nucléaires

Ligands

Hormones stéroïdiennes → Récepteurs endocriniens

Lipides alimentaires → Récepteur orphelins "adoptés"

Inconnu → Récepteur orphelin

A) Généralités

Un récepteur nucléaire est une protéine qui **lie un ligand** (FT, HS, Vitamin...) dans le **noyau** de la cellule. Il n'est pas à la membrane.

Cribler une banque : chercher un gène qui ressemble à la séquence de départ

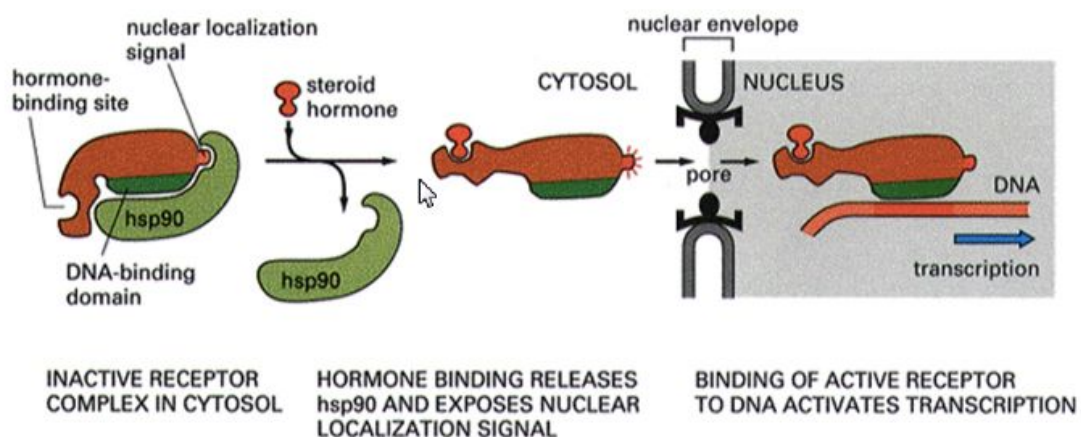
Récepteurs nucléaires : les ligands

- GR glucocorticoïdes
- MR minéralocorticoïdes
- PR progestérone
- AR androgènes
- ER α, β œstrogènes
- T₃R hormones thyroïdiennes
- VDR 1,25-(OH)₂-vitamine D
- RAR α, β, γ acide rétinoïque all-trans
- RXR α, β, γ acide rétinoïque 9-cis
- PPAR α, β, γ prostanoides, acides gras
- LXR α, β oxystérols
- FXR acides biliaires
- PXR (SXR) acides biliaires/xénobiotiques
- CAR xénobiotiques

Les ligands lipophiles traversent la membrane plasmique et se lient aux récepteurs dans le **noyau** (les récepteurs aux HT, Vit D) ou à des récepteurs dans le **cytoplasme** (les récepteurs aux HS).

Les ligands endogènes (acide gras) présents dans la cellule diffusent dans le **noyau** et se lient à des RN.

Activation des récepteurs aux hormones stéroïdiennes



La liaison de l'hormone provoque la translocation du récepteur, du cytoplasme vers le noyau.

Liaison à l'ADN

Dans le domaine de liaison à l'ADN de la protéine, il y a une séquence qui reconnaît la séquence CIS sur l'ADN, c'est **AGGTCA** (hormone response element). C'est un **site consensus**, cad toujours la même séquence de liaison.

Il peut y avoir une réponse spécifique avec plusieurs liaisons possibles grâce à :

- dimérisation des monomères
- l'orientation des hémi-sites de liaison
- l'espacement des hémi-sites de liaison (n=0 à 7)

Cette diversité sélectionne l'homodimère/hétérodimère capable de se fixer.

B) Les récepteurs aux hormones thyroïdiennes

Les **effets des HT** sont multiples :

- Développement du SNC (maturation, myélinisation, connexion)
- Croissance et développement du squelette
- Régulation du métabolisme des lipides, glucides, protéines
- Tissulaire : coeur, muscle, digestif, hémato

Il peut y avoir plusieurs isoformes par **épissage alternatif**.

Plusieurs hormones sont présentes et circulent dans l'organisme.

L'**affinité** ainsi que les domaines de réponses à la thyroïde peuvent être variable.

Le récepteur lié à l'ADN (sans le ligand) a un effet **inhibiteur**, cad qu'il empêche la transcription des gènes et inhibe le CIT.

Co-répresseur : recrute des histones désacétylases pour compacter la chromatine
→ **Inhibe la transcription**

Co-activateur : recrute des histones acétylases pour décompacter la chromatine →
Active la transcription

Epigénétique (=modification de l'ADN)

L'épigénétique décrit les **mécanismes moléculaire** ayant lieu au niveau du **génome** et de l'**expression des gènes** qui sont liés à l'environnement et potentiellement **transmissibles** mais sans modification de la **séquence primaire** de l'ADN.

Exemple de marques épigénétiques :

- **Méthylation de l'ADN** grâce à des **méthyltransférases** (sur les dinucléotides Cpg pour les vertébrés, impliquée dans la compaction du génome, spécificité tissulaire)
- **Modification des protéines histones** (Méthylation, Acétylation → Décompaction → Ouverture, Désacétylation → Compaction, Phosphorylation)

Les **micros ARN** sont des séquences de **17 à 20 nucléotides transcrites et maturées** présentes dans les cellules. Elles sont produites dans le noyau et passe ensuite dans le cytoplasme. Elles permettent de regrouper un complexe de protéines qui reconnaît ensuite **la cible : l'ARNm**. La régulation se fait soit par la **dégradation de l'ARN**, soit par le **blocage de la traduction de la protéine**.

C) Récepteurs nucléaires et pathologies

- Mutations récepteurs des hormones thyroïdiennes (TR) → résistance aux hormones thyroïdiennes
- Mutations récepteurs androgènes (AR) → phénotype féminin complet à stérilité inexplicée
- Mutations récepteurs aux oestrogènes (ER) → croissance anormale, ostéoporose, athérosclérose
- Mutations récepteurs à la Vitamin D (VDR) → rachitisme pseudo carentiel
- Mutations récepteurs aux glucocorticoïdes → résistance aux glucocorticoïdes

Mutations somatiques (surviennent au cours de la vie) :

- Translocation d'un gène d'un chromosome à un autre : Leucémie aigue promyélocytaire
- Cancer hormono-sensible : prostate, sein

Cibles thérapeutiques

- Hormonothérapie substitutive
- Agonistes
- Antagonistes

III) Autres modes de régulation des facteurs transcriptionnels

Les facteurs de transcription ont les mêmes régulations que les protéines : liaisons à ADN, translocation, épissage, modification post traduction.

→ Séquestration dans un compartiment (cholestérol)

